

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Bio- ONDANSETRON

(Comprimés d'ondansétron)

4 mg et 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron)

Antiémétique (antagoniste du récepteur 5-HT₃)

Biomed Pharma

100-5950, Ch. de la Côte de Liesse
Mont-Royal
QC, H4T 1E2

Date de préparation:

Le 10 septembre 2015

Control #: 186881

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
MICROBIOLOGIE.....	21
TOXICOLOGIE.....	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	27

Bio-ONDANSETRON
(Comprimés d'ondansétron)

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Orale	Comprimés: 4 mg et 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron)	Lactose Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Bio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) est indiqué pour:

- La prévention des nausées et vomissements associés à la chimiothérapie émétogène, y compris le cisplatine à fortes doses, et la radiothérapie.
- La prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires.

Pédiatrie (4 à 18 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie

L'ondansétron s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'ondansétron n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans et moins.

Nausées et vomissements consécutifs à la radiothérapie

L'utilisation de l'ondansétron n'est pas indiquée pour cette population, peu importe l'âge.

Nausées et vomissements postopératoires

L'utilisation de l'ondansétron n'est pas indiquée pour cette population, peu importe l'âge.

Gériatrie (> 65 ans):

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie et à la radiothérapie L'efficacité et la tolérabilité de l'ondansétron se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique quant à l'emploi de l'ondansétron pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. Son utilisation n'est donc pas indiquée pour cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Bio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de sa préparation. Pour une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- L'administration concomitante d'apomorphine avec l'ondansétron est contre-indiquée, car des rapports ont fait état d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque ces deux médicaments sont pris en même temps.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Immunitaire

Une hypersensibilité croisée entre différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃ a été signalée. Des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ont manifesté des réactions encore plus marquées lorsqu'ils ont été exposés à un autre médicament appartenant à la même classe. L'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ différent n'est pas recommandée comme substitut chez les patients ayant manifesté une réaction d'hypersensibilité, même légère, à autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃.

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT: L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie). L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc dépendra de la dose et du taux de perfusion. De plus, des cas de torsades de pointes ont été signalés chez des patients recevant de l'ondansétron après sa mise en marché. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire de type polymorphe. Le risque de torsade de pointes augmente généralement avec l'importance de l'allongement QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou peuvent se manifester chez le patient sous forme d'étourdissement, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il convient d'éviter l'ondansétron chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence aux patients aux prises avec un allongement de l'intervalle QTc ou qui pourrait développer cette anomalie, y compris ceux ayant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie et ceux prenant d'autres produits médicinaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypomagnésémie et à l'hypocalcémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

Il existe d'autres facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général, dont les suivants:

- sexe féminin;
- 65 ans ou plus;
- allongement de l'intervalle QT/QTc initial;
- présence de variantes génétiques affectant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation;

- antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmies (surtout d'arythmies ventriculaires, de fibrillation auriculaire ou de défibrillation auriculaire récente);
- bradycardie (< 50 battements par minute)
- troubles neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- déficits nutritionnels (p. ex. troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète sucré;
- neuropathie autonome.

Bio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) n'est pas efficace en matière de prévention des nausées et des vomissements provoqués par le mal des transports.

Neurologique

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques: Des manifestations menaçant la vie des patients et ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris l'ondansétron, lorsque ces agents sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants: modifications de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), instabilité autonome (p.ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles pouvant menacer la vie du patient, on doit cesser le traitement en présence de manifestations semblables et instaurer le traitement symptomatique de soutien. Si le traitement concomitant par l'ondansétron et un médicament influant sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et de majorer la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'ondansétron n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'une jaunisse (ictère). Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, la clairance d'une dose de 8 mg de d'ondansétron, administrée par voie intraveineuse, a diminué de façon significative, et la demi-vie sérique a significativement augmenté. Dans les cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, il est donc recommandé de réduire la dose et de ne pas dépasser 8 mg/jour. La dose peut être administrée en une seule fois, par voie orale ou intraveineuse. Comme l'ondansétron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients accusant une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration du médicament.

L'ondansétron ne semble pas en soi stimuler ni inhiber le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ responsable du métabolisme hépatique de nombreux médicaments. Comme l'ondansétron est métabolisé par des isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, les agents qui déclenchent ou inhibent la libération de ces enzymes peuvent modifier la clairance et, par conséquent, la demi-vie de l'ondansétron. Compte tenu des données existantes, on ne recommande toutefois pas d'ajustement posologique chez les sujets qui prennent ces médicaments.

Gastro-intestinale

Comme l'ondansétron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients présentant des signes d'une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration du médicament.

Populations particulières

Femmes enceintes: L'innocuité de l'ondansétron chez la femme enceinte n'a pas été établie. L'ondansétron n'est pas tératogène chez l'animal. Cependant, puisque les études chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réaction chez l'humain, l'utilisation d'ondansétron n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent: L'ondansétron est excrété dans le lait maternel du rat. On ne sait pas s'il est également excrété dans le lait maternel chez la femme, cependant, l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par l'ondansétron.

Pédiatrie (< 3 ans): On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez l'enfant de 3 ans ou moins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'ondansétron (chlorhydrate d'ondansétron) a été administré à plus de 2 500 patients à travers le monde au cours d'études cliniques contrôlées et il a été bien toléré.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés lors de ces études cliniques contrôlées étaient le mal de tête (céphalée) (11 %) et la constipation (4 %). Parmi les autres effets indésirables signalés, on retrouve les bouffées vasomotrices ou les sensations de chaleur (< 1 %).

Cardiovasculaire:

De rares cas de tachycardie, d'angine de poitrine (douleurs thoraciques), de bradycardie, d'hypotension, de syncope et d'altérations de l'électrocardiogramme ont été rapportés.

Système nerveux central:

De rares cas de convulsions ont été rapportés. Des troubles du mouvement et des dyskinésies ont été signalés à une fréquence de 0,1 à 0,3 % dans deux études cliniques d'envergure portant sur l'ondansétron.

Dermatologique:

Des éruptions cutanées se sont manifestées chez environ 1 % des patients recevant de l'ondansétron.

Troubles oculaires:

On a signalé de rares troubles visuels transitoires (p. ex., vision brouillée) pendant, ou peu de temps après, l'administration intraveineuse d'ondansétron, surtout à des vitesses de perfusion égales ou supérieures à 30 mg en 15 minutes.

Hypersensibilité:

De rares réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois sévères, y compris l'anaphylaxie, le bronchospasme, l'urticaire et l'œdème angio-neurotique, ont été signalées.

Réactions locales:

Douleur, rougeurs et brûlure ont été signalés au point d'injection.

Métabolisme:

Des augmentations transitoires de l'ALT et de l'AST, dépassant de deux fois la limite supérieure de la normale, ont été observées chez environ 5 % des patients. Ces augmentations ne semblaient pas liées à la dose ni à la durée du traitement. On a rapporté des cas d'insuffisance hépatique et de décès chez des patients cancéreux recevant des médicaments en concomitance, y compris des chimiothérapies et des antibiotiques pouvant être hépatotoxiques ou cytotoxiques. L'étiologie de l'insuffisance hépatique n'est pas claire. De rares cas d'hypokaliémie ont été signalés.

Autre:

Certains rapports ont fait état de douleurs abdominales, de faiblesse et de xérostomie.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Plus de 250 millions de patients-jours de traitement par l'ondansétron ont été effectués depuis le lancement du produit à l'échelle mondiale. Les effets suivants ont été signalés spontanément depuis la commercialisation de l'ondansétron, quoique le lien entre ces effets et l'ondansétron n'ait pas toujours clairement été établi.

Le tableau des effets indésirables chez les enfants et les adolescents a été comparable à celui qui a été observé chez les adultes.

Des cas rares de réactions d'hypersensibilité, telles que l'œdème de la glotte, le stridor, les laryngospasmes et l'arrêt cardiorespiratoire, ont également été signalés.

Troubles cardiovasculaires :

Il y a eu de rares cas (< 0,01 %) d'infarctus du myocarde, d'ischémie myocardique, d'angine de poitrine, de douleur thoracique avec ou sans sous-décalage du segment S-T, d'arythmies (y compris la tachycardie

ventriculaire ou supraventriculaire, les extrasystoles ventriculaires et la fibrillation auriculaire), d'altérations de l'ECG (y compris le bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré), de palpitations et de syncope.

Rarement, et principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansétron, des altérations transitoires de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, une fibrillation ventriculaire, un arrêt cardiaque et une mort soudaine ont été signalées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles oculaires:

Il y a eu des cas très rares de cécité transitoire à la suite du traitement par l'ondansétron, généralement selon la marge posologique recommandée et principalement durant l'administration intraveineuse.

La majorité des cas de cécité signalés se sont résorbés en moins de 20 minutes. Même si la plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques, dont le cisplatine, quelques cas de cécité transitoire sont survenus après l'administration d'ondansétron pour le traitement des nausées ou vomissements postopératoires et en l'absence de cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été déclarés comme étant d'origine corticale.

Troubles hépatobiliaires:

On a occasionnellement rapporté des augmentations asymptomatiques des valeurs de la fonction hépatique.

Troubles du système nerveux :

Des épisodes transitoires d'étourdissements (< 0,01 %) ont été signalés pendant ou après la perfusion i.v. d'ondansétron.

Des cas peu fréquents (< 1 %) ont été rapportés suggérant des réactions extrapyramidales, y compris des crises oculogyres ou des réactions dystoniques (p. ex., dyskinésie oro-faciale, opisthotonos, tremblements, etc.), des troubles du mouvement et des dyskinésies sans séquelles cliniques persistantes probantes.

Des manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique et au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris l'ondansétron, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés:

On fait état de très rares rapports de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses, y compris des cas mortels. Ces rapports comprenaient des éruptions cutanées toxiques telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique et sont survenus chez des patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés à ces réactions bulleuses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- **Apomorphine (voir CONTRE-INDICATIONS)**

Interactions médicament-médicament

Des études spécifiques démontrent qu'il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique lorsque l'ondansétron est administré avec de l'alcool, du témazépam, du furosémide, du tramadol ou du propofol.

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀: CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. Malgré la multiplicité des enzymes capables de métaboliser l'ondansétron pouvant pallier à une hausse ou à une baisse de l'activité enzymatique, on a constaté que les patients traités par des inducteurs de CYP3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine et rifampicine) présentaient une augmentation de la clairance de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations sanguines d'ondansétron. Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été identifié à la suite de l'inhibition d'une enzyme ou du ralentissement de l'activité enzymatique (par ex., déficience génétique en CYP2D6).

Médicaments allongeant l'intervalle QTc: L'emploi concomitant d'ondansétron et des médicaments allongeant l'intervalle QTc doit être envisagé avec prudence pour déterminer si le bienfait thérapeutique l'emporte sur le risque éventuel. Les médicaments qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc et/ou torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, les exemples figurant dans la liste suivante. Les classes chimiques et pharmacologiques y figurent bien que ce ne soit pas nécessairement tous les médicaments de ces classes qui soient en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou les torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p.ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halpéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- dompéridone;
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);

- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta 2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques: Il est déconseillé d'utiliser l'ondansétron en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes. Ces médicaments comprennent, entre autres, les suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés;
 - laxatifs et lavements;
 - amphotéricine B;
 - corticostéroïdes à forte dose.

Les listes de médicaments pouvant interagir avec l'ondansétron, présentées ci-dessus, ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter les sources d'information mises à jour pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

Tramadol: Des données provenant d'études à petite échelle indiquent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

Apomorphine: Compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'ondansétron a été administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre-indiqué (voir CONTRE- INDICATIONS).

Médicaments sérotoninergiques: Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer la vie du patient, peut survenir lors du traitement antiémétique à l'aide d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ s'ils sont administrés en association avec d'autres agents pouvant influencer sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques (y compris les triptans, les ISRS, IRSN, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphane, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pertazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), ainsi qu'avec des médicaments pouvant altérer le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, y compris le linézolide [un antibiotique qui est un IMAO non sélectif et réversible], et le bleu de méthylène; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'ondansétron provoque un allongement de l'intervalle QTc dont l'ampleur est proportionnelle à la dose administrée.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie:

Chez l'adulte:

Chimiothérapie fortement émétogène (p. ex., traitements comprenant du cisplatine)

Post-chimiothérapie:

Après les 24 premières heures, 8 mg de Bio-ONDANSETRON administré par voie orale toutes les 8¹ heures pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Chimiothérapie moins émétogène (p. ex., traitement comprenant du cyclophosphamide, de la doxorubicine, de l'épirubicine, du fluorouracile et du carboplatine)

Dose initiale:

La dose initiale de Bio-ONDANSETRON est de 8 mg par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie.

Post-chimiothérapie:

Après la chimiothérapie, la dose recommandée est de 8 mg par voie orale, 2 fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Chez l'enfant:

On possède actuellement peu d'expérience médicale sur l'emploi de l'ondansétron chez les enfants pour le traitement de nausées et de vomissements secondaires à la chimiothérapie; nous savons, par contre, qu'il s'est révélé efficace et bien toléré lorsque administré à des enfants de 4 à 12 ans. Après la chimiothérapie, on doit administrer 4 mg de Bio-ONDANSETRON par voie orale, toutes les 8 heures², pendant une période allant jusqu'à 5 jours. Pour les enfants de 3 ans et moins, les données sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques. Par conséquent, l'ondansétron n'est pas indiqué chez les enfants de 3 ans et moins (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée:

¹ L'efficacité de la posologie biquotidienne pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie n'a été établie que chez les adultes recevant une chimiothérapie comportant des agents moins émétogènes. Dans les cas de chimiothérapie plus émétogène, la décision d'administrer le médicament 2 ou 3 fois par jour doit se fonder sur l'évaluation des besoins et la réponse de chaque patient.

² Idem

L'efficacité et la tolérabilité chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez les adultes plus jeunes, indiquant qu'il n'y a aucun besoin de modifier la posologie chez ces patients.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie:

Chez l'adulte :

Dose initiale :

La dose initiale de Bio-ONDANSETRON est de 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie.

Post-radiothérapie :

Après une séance de traitement, la posologie recommandée est de 8 mg par voie orale, toutes les 8³ heures pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Chez l'enfant :

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour cette population.

Chez la personne âgée:

L'efficacité et la tolérabilité chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez les adultes plus jeunes, indiquant qu'il n'y a aucun besoin de modifier la posologie chez ces patients.

Nausées et vomissements postopératoires:

Chez l'adulte:

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, Bio-ONDANSETRON peut être administré par voie orale en tant que dose unique de 16 mg une heure avant l'anesthésie.

Chez l'enfant :

L'ondansétron n'a pas été utilisé pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les enfants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique:

Chez la personne âgée :

L'expérience médicale concernant l'utilisation d'ondansétron pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale:

Aucune modification de la posologie quotidienne, de la fréquence d'administration, ni de la voie d'administration n'est requise.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique :

³ L'efficacité de la posologie biquotidienne pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie n'a été établie que chez les adultes recevant une chimiothérapie comportant des agents moins émétogènes. Dans les cas de chimiothérapie plus émétogène, la décision d'administrer le médicament 2 ou 3 fois par jour doit se fonder sur l'évaluation des besoins et la réponse de chaque patient.

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg d'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique significativement prolongée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, on recommande de diminuer la dose et de ne pas dépasser la dose quotidienne totale de 8 mg. Celle-ci peut être administrée en tant que dose unique soit par voie intraveineuse ou orale.

Aucune étude n'a été menée à ce jour chez des patients souffrant de jaunisse (ictère).

Chez les métaboliseurs lents de la spartéine/débrisoquine

La demi-vie d'élimination et les taux plasmatiques d'une dose unique de 8 mg par voie intraveineuse d'ondansétron ne sont pas différents entre patients considérés comme des métaboliseurs lents ou rapides de la spartéine et de la débrisoquine. Aucune modification de la posologie quotidienne ni de la fréquence d'administration n'est recommandée chez les métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région
--

Présentement, on dispose de peu de données sur le surdosage par l'ondansétron. Des doses individuelles de 84 mg et de 145 mg, et même des doses quotidiennes totales aussi importantes que 252 mg, n'ont causé que des effets secondaires légers. Il n'existe aucun antidote spécifique pour l'ondansétron; par conséquent, quand un surdosage est soupçonné, on doit administrer le traitement symptomatique et d'appoint jugé approprié.

L'utilisation du sirop d'ipéca dans les cas de surdose d'ondansétron n'est pas recommandée, car la réponse du patient sera probablement neutralisée par l'effet antiémétique de l'ondansétron.

La « cécité soudaine » (amaurose) pendant 2 ou 3 minutes, accompagnée de constipation sévère, s'est produite chez un patient ayant reçu 72 mg d'ondansétron par voie intraveineuse en une seule dose. Une hypotension (et l'évanouissement) s'est manifestée chez un autre patient ayant pris 48 mg d'ondansétron par voie orale. Après perfusion de 32 mg en 4 minutes seulement, un épisode vasovagal avec bloc cardiaque transitoire du second degré a été observé. Des anomalies neuromusculaires, une instabilité autonome, de la somnolence, et de brèves convulsions tonico-cloniques généralisées (qui se sont résorbées après l'administration d'une dose de benzodiazépine) ont été observées chez un nourrisson de 12 mois qui a ingéré 7 ou 8 comprimés d'ondansétron à 8 mg (soit environ quarante fois la dose recommandée de 0,1 à 0,15 mg/kg chez l'enfant). Dans tous les cas, les effets se sont complètement résorbés.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon proportionnelle à la dose (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). La surveillance par ECG est recommandée dans les cas de surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) est un antagoniste sélectif d'un des sous- types des récepteurs de la sérotonine, les récepteurs 5-HT₃. Le mécanisme précis par lequel il arrive à contrôler les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie demeure inconnue.

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à la libération de sérotonine (5-HT) des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, déclenchant vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du nerf vague. L'ondansétron peut bloquer le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut aussi provoquer la libération de sérotonine de la zone chémoréceptrice réflexogène de l'area postrema, située dans le plancher du quatrième ventricule. Par conséquent, l'effet antiémétique de l'ondansétron découle probablement de son action antagoniste sélective sur les récepteurs 5-HT₃ situés sur les neurones des systèmes nerveux périphérique ou central, ou les deux.

Le mécanisme d'action antiémétique de l'ondansétron sur les nausées et les vomissements postopératoires n'est pas connu.

Pharmacodynamique

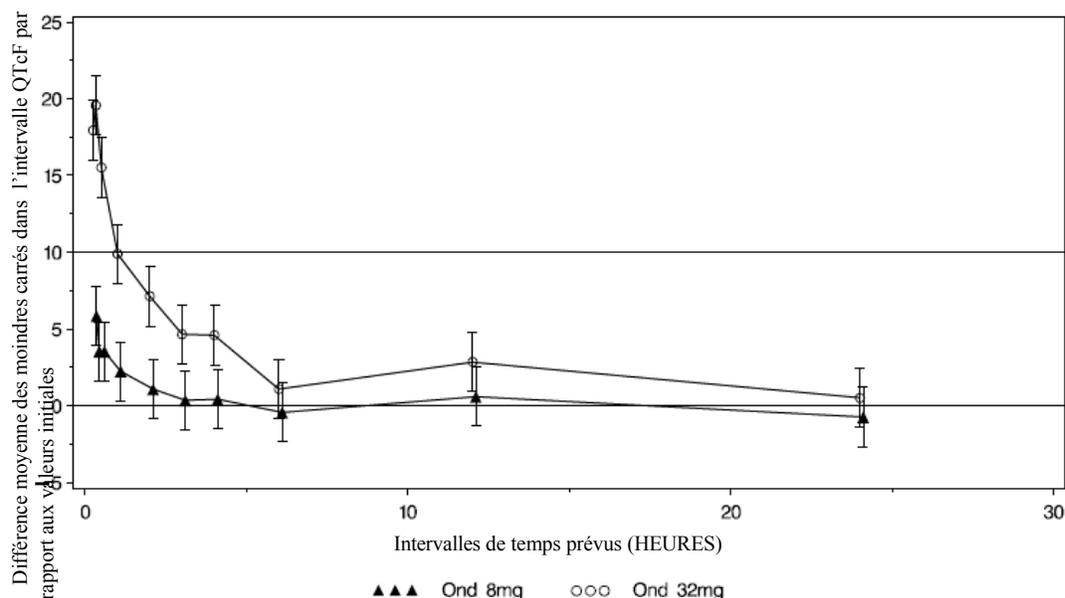
Des études in vitro sur le métabolisme ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ chez l'humain, notamment CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4. En termes du métabolisme global de l'ondansétron, l'isoenzyme CYP3A4 joue un rôle de premier plan. Étant donné l'abondance des enzymes pouvant métaboliser l'ondansétron, l'inhibition ou la disparition de l'une d'elles (p. ex., une déficience de l'isoenzyme CYP2D6) sera vraisemblablement compensée par les autres enzymes et fera probablement peu varier, dans son ensemble, la clairance de l'ondansétron.

Électrocardiographie

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude croisée, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo et témoin positif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes en santé. Des doses uniques de 8 mg et 32 mg d'ondansétron, administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes, ont été évaluées. À la plus forte dose évaluée de 32 mg, un allongement de l'intervalle QTc corrigé selon la formule de Fridericia ($QT/RR^{0,33}=QTcF$) a été observé 15 minutes à 4 heures suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence maximale moyenne (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 19,6 (21,5) ms à 20 minutes. À la plus faible dose évaluée de 8 mg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé 15 minutes à 1 heure suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 5,8 (7,8) ms à 15 minutes. On s'attend à ce que l'importance de l'allongement QTc causé par l'ondansétron soit plus grande si le taux d'infusion est plus rapide que 15 minutes. Il ne faut pas administrer une dose intraveineuse d'ondansétron à 32 mg.

Aucun effet lié au traitement sur le complexe QRS et l'intervalle P-R n'a été relevé aux doses de 8 ou 32 mg.

Différence moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) dans l'intervalle QTcF entre le traitement et le placebo au fil du temps d'ondansétron par voie orale.



Une étude d'évaluation par ECG n'a pas été réalisée dans le cas de l'administration chlorhydrate d'ondansétron par voie orale. D'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, une dose orale de 8 mg d'ondansétron pourrait entraîner une augmentation moyenne de l'intervalle QTcF de 0,7 ms (IC à 90 % - 2,1, 3,3) à l'état d'équilibre, laissant présager une concentration plasmatique maximale moyenne de 24,7 ng/mL (IC à 95 % - 21,1, 29,0).

L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc à la dose recommandée de 5 mg/m² chez les enfants n'a pas été étudiée, mais les modèles pharmacocinétiques- pharmacodynamiques laissent prévoir une augmentation moyenne de 6,6 ms (IC à 90 % - 2,8, 10,7) aux concentrations plasmatiques maximales.

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires humains ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1½ heures après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. L'administration de 8 mg d'ondansétron par perfusion donnait lieu à une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. L'administration répétée de comprimés à 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a fait passer la concentration plasmatique maximale à 40 ng/mL. La perfusion intraveineuse continue à raison de 1 mg/heure après une dose d'attaque de 8 mg d'ondansétron a maintenu les concentrations plasmatiques au-delà de 30 ng/mL pendant les 24 heures suivantes.

La biodisponibilité absolue de l'ondansétron chez l'humain était d'environ 60 % et sa liaison aux protéines plasmatiques se situait aux alentours de 73 %.

Suite à l'administration par voie orale ou intraveineuse, l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée,

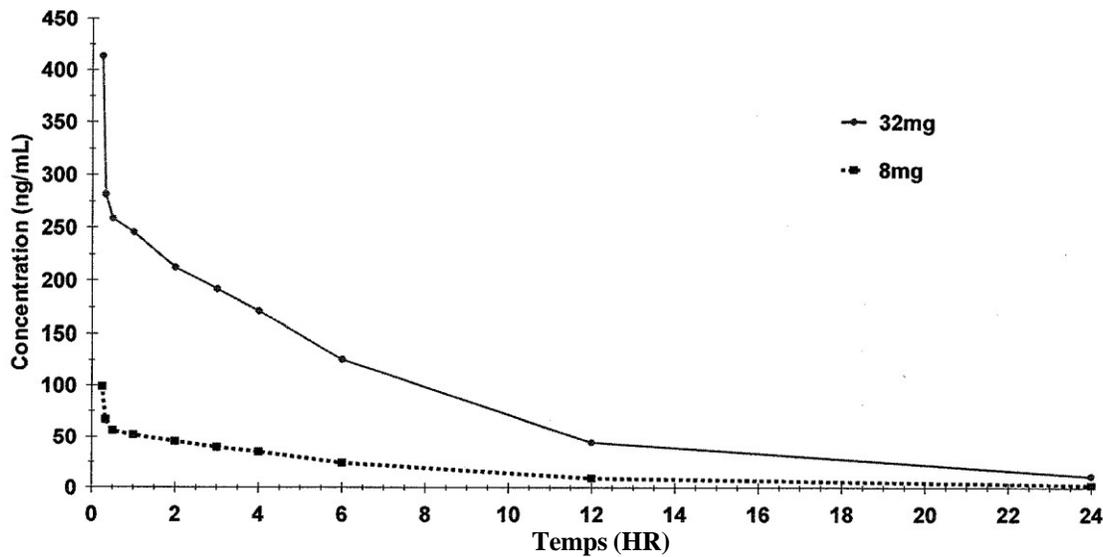
inchangée, dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucuroconjugés (45 %) et sulfoconjugés (20 %) et les produits d'hydroxylation (10 %).

La demi-vie de l'ondansétron, après l'administration d'une dose de 8 mg par voie orale ou intraveineuse, est d'environ 3 ou 4 heures; chez les personnes âgées, elle peut atteindre 6 à 8 heures.

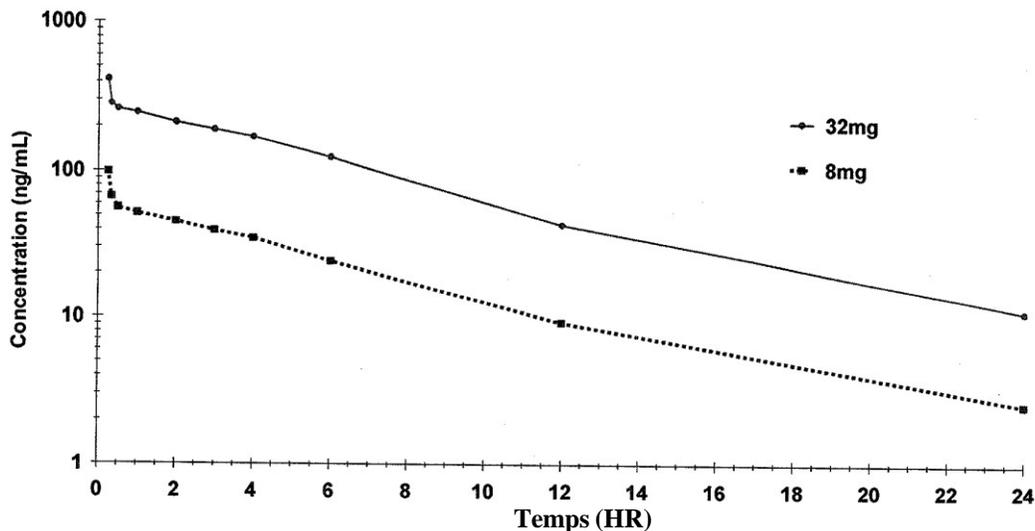
La variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg est illustrée ci-dessous :

Variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, à des doses intraveineuses de 8 mg et 32 mg

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée auprès de 16 patients épileptiques traités au long cours par de la carbamazépine ou de la phénytoïne, on a observé une réduction de l'ASC, de la C_{max} et de la $T_{1/2}$ de l'ondansétron. Ceci a entraîné une augmentation marquée de la clairance. Cependant, selon les données disponibles, on ne recommande aucun ajustement posologique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Les premières études de phase I regroupant des volontaires âgés en bonne santé ont révélé une légère diminution de la clairance de l'ondansétron liée à l'âge des sujets et une augmentation de la demi-vie du médicament. Cependant, la grande variabilité inter-sujets s'est traduite par un chevauchement considérable des résultats des sujets jeunes (< 65 ans) et des sujets âgés (\geq 65 ans) au regard des paramètres pharmacocinétiques; aucune différence n'a été observée globalement sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients cancéreux jeunes et âgés qui ont participé aux études cliniques sur le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Chez la personne âgée).

Les données modélisées plus récentes sur les concentrations plasmatiques d'ondansétron et la réponse à l'exposition au médicament permettent de prévoir que l'effet sur l'intervalle QTcF sera plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes. L'administration du médicament par voie intraveineuse chez les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans est l'objet de recommandations posologiques particulières (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Chez la personne âgée).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

On conserve les comprimés Bio-ONDANSETRON à température ambiante (15-30 °C) dans un endroit sec.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés à 4 mg de Bio-ONDANSETRON:

Comprimés enrobés, jaunes, de forme ovale avec '4' gravé sur une face. Chaque comprimé contient 4 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron) et les excipients suivants: lactose, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxypropyl méthylcellulose, triacétine, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

Disponibles en flacons en polypropylène inviolables de 30 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

Comprimés à 8 mg de Bio-ONDANSETRON:

Comprimés enrobés, jaunes, de forme ovale avec '8' gravé sur une face. Chaque comprimé contient 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron) et les excipients suivants: lactose, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxypropyl méthylcellulose, triacétine, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

Disponibles en flacons en polypropylène inviolables de 30 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre: USP: Chlorhydrate d'ondansétron

Ph.Eur: Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

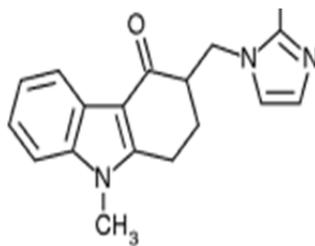
Nom chimique : Chlorhydrate de (±)-1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one, dihydraté.

Formule moléculaire et masse moléculaire:

Chlorhydrate d'ondansétron (dihydraté) : $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$, 365,9

Ondansétron (base): $C_{18}H_{19}N_3O$, 293,4

Formule développée :



HCl. 2H₂O

Propriétés physicochimiques:

Description et solubilité:

Le chlorhydrate d'ondansétron est modérément soluble dans l'eau et dans l'alcool, soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'alcool isopropylique et dans le dichlorométhane, très légèrement soluble dans l'acétone, le chloroforme et l'acétate éthylique.

Le profil de solubilité du chlorhydrate d'ondansétron dans l'eau est de 25mg/ml. Le profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH du chlorhydrate d'ondansétron est de 28,57mg/ml à pH 2,0, de 23,53 mg/ml à pH 3,0 et de 20,00 mg/ml à pH 6,0.

ESSAIS CLINIQUES

Résultats d'études

Les résultats d'études cliniques indiquant le nombre et le pourcentage de patients qui ont obtenu une réponse complète à l'ondansétron (aucun épisode émétique), pour les vomissements postopératoires ou causés par la chimiothérapie, sont présentés dans les tableaux suivants.

PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS CAUSÉS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE RÉPONSE SUR 24 HEURES		
DOSE	Ondansétron[@] 3 doses de 0,15 mg/kg	Placebo[@] 3 doses de placebo
Nombre de patients	14	14
Réponse au traitement		
0 épisode d'émèse	2 (14 %)	0 (0 %)
1-2 épisodes d'émèse	8 (57 %)	0 (0 %)

[@] Résultats d'une étude initiale portant sur différentes posologies.

PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRE RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES *			
PRÉVENTION PAR VOIE ORALE			
DOSE	Ondansétron 16 mg par voie orale	Placebo	Valeur de p
Nombre de patients	253	250	
Réponse au traitement			
0 épisode d'émèse	126 (50 %)	79 (32 %)	<0,001

*La majorité des participants aux études sur la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires par le chlorhydrate d'ondansétron étaient des femmes adultes recevant une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS CAUSÉS PAR LA RADIOTHÉRAPIE RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES ✦			
TRAITEMENT PAR VOIE ORALE			
Dose	Ondansétron 8 mg 2 f.p.j.*	Métoclopramide 10 mg 3 f.p.j.*	Valeur de p
Nombre de patients	38	44	
Réponse au traitement			
0 épisodes d'émèse	37 (97 %)	20 (45 %)	<0,001

*Résultats d'une étude réalisée chez des hommes et des femmes adultes recevant une seule dose élevée de radiothérapie (de 800 à 1 000 cGy) sur un champ abdominal antérieur ou postérieur ≥ 80 cm².

*Les patients ont reçu la première dose d'ondansétron en comprimé à 8 mg ou le métoclopramide (10 mg) 1 ou 2 heures avant la radiothérapie. Si la radiothérapie avait lieu le matin, 2 doses additionnelles du traitement à l'étude étaient administrées (1 comprimé en fin d'après-midi et 1 avant le coucher). Si la radiothérapie était en après-midi, les patients prenaient seulement 1 autre comprimé ce jour-là avant d'aller au lit. Les patients continuaient ensuite de prendre le médicament par voie orale à raison de trois comprimés par jour pendant 3 à 5 jours.

Études pivot visant à comparer la biodisponibilité

Étude ouverte, randomisée, croisée, à dose unique, comprenant deux traitements, deux séquences et deux périodes ayant pour but d'établir la bioéquivalence entre les comprimés de chlorhydrate *Bio-ONDANSETRON*

d'ondansétron de 8 mg (Biomed Pharma) et les comprimés Zofran^{MC}, contenant 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron (GlaxoSmithKline Inc., É.-U.) auprès de 24 (+2 en réserve) hommes adultes et en santé, à jeun ou non.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE (À JEUN)

Ondansétron (un x 8 mg) À partir de données mesurées Valeurs non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)					
Paramètre	Bio-Ondansetron*	Zofran [†]	Ratio (%) de la moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90 % **	
				Limite inférieure	Limite supérieure
ASC _T (ng.hr/mL)	225,712 248,841 (44,88)	210,399 229,313 (44,57)	107,28	99,00	116,25
ASC _∞ (ng.hr/mL)	233,538 256,740 (44,21)	218,660 236,960 (43,41)	106,80	98,73	115,54
C _{max} (ng/mL)	32,154 34,451 (36,96)	31,405 33,788 (41,04)	102,38	94,0	111,51
T _{max} [§] (hr)	2,19 (30,19)	2,19 (30,56)			
T _½ [€] (h)	6,65 (39,07)	6,48 (31,72)			

* Bio-ONDANSETRON, fabriqué par Biomed Pharma.

† Zofran fabriqué par GlaxoSmithKline Inc, É.-U.

§ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

** Indiquent le % de l'intervalle de confiance (c.-à-d., 90 % ou 95 %) en entête de colonne et les énumèrent pour les ASC_T, ASC_I et C_{max}

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique:

Le furet est un excellent modèle expérimental pour vérifier la propriété antiémétique d'un médicament. Les vomissements peuvent être provoqués par des antinéoplasiques ou par irradiation corporelle totale. Des changements de comportement associés à ces traitements ont été observés chez cet animal et peuvent également offrir un parallèle à ceux de la nausée chez l'humain.

L'action antiémétique de l'ondansétron a été évaluée chez le furet, mâle et femelle, à qui on a administré du cisplatine (9-10 mg/kg), du cyclophosphamide (200 mg/kg) ou qui a subi une irradiation

(2 et 8 Gy, 250 kV). Des doses d'ondansétron (0,1-1 mg/kg) par voie intraveineuse ont éliminé les vomissements causés par le cisplatine durant une période allant jusqu'à deux heures. Dans le cas des vomissements provoqués par le cyclophosphamide, des doses sous-cutanées de 0,5 mg/kg d'ondansétron ont complètement éliminé les vomissements; diminué les haut-le-cœur de façon significative et retardé l'apparition de ces deux manifestations.

Quant aux vomissements causés par l'irradiation, une dose de 0,5 mg/kg d'ondansétron seul a complètement et rapidement éliminé les haut-le-cœur et les vomissements.

Les effets antiémétiques de l'ondansétron (0,1 mg/kg) combiné au dexaméthasone (2-5 mg/kg) ont été potentialisés chez le furet dont les vomissements étaient causés par le cyclophosphamide, par comparaison à l'ondansétron seul. L'association ondansétron-dexaméthasone a produit une diminution significative des haut-le-cœur (65 %) et des vomissements (72 %).

Les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT₃ sont présents à la fois en périphérie et sur les terminaisons du nerf vague. Il est probable que l'ondansétron agisse en prévenant l'activation de ces récepteurs ou des récepteurs localisés dans d'autres régions du système nerveux central. Les systèmes nerveux périphérique et central semblent tous deux impliqués, car une vagotomie abdominale et une microinjection d'ondansétron ou d'autres antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃ directement dans l'area postrema suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₁ (maléate de méthiothépine) et 5-HT₂ (kétansérine) n'ont aucun effet.

L'ondansétron est très sélectif pour les récepteurs 5-HT₃ et ne se fixe que très peu aux autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT₁ ou 5-HT₂, les adrénorécepteurs α_1 , α_2 , les adrénorécepteurs β_1 ou β_2 , les récepteurs D₁ ou D₂, les récepteurs muscariniques, les récepteurs nicotiques, les récepteurs GABA_A ou les récepteurs H₁ ou H₂.

Cette spécificité pharmacologique de l'ondansétron pourrait expliquer l'absence d'effets indésirables extrapyramidaux, qui sont fréquents avec le métoclopramide, médicament qui se fixe préférentiellement aux récepteurs dopaminergiques de sous-type D₂.

Parmi les effets secondaires de l'ondansétron, on a observé, chez le cobaye, une augmentation de la vitesse de vidange gastrique liée à la dose, qui est significative à des doses de 0,01 à 0,1 mg/kg. Étant donné qu'une stase gastrique est fréquemment associée aux nausées, la stimulation de la motilité gastrique pourrait être un effet bénéfique de l'ondansétron. Chez le chat, le chien et le singe, l'ondansétron n'a que peu d'effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou l'ÉCG, à des doses intraveineuses atteignant 3 mg/kg.

Une étude portant sur les canaux ioniques de cellules cardiaques humaines clonées a montré que l'ondansétron pouvait affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques hERG. Un allongement de l'intervalle QT, proportionnel à la dose, a été observé dans le cadre d'une étude approfondie de l'intervalle QT réalisée chez des sujets volontaires humains (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie - Électrocardiographie).

Pharmacocinétique:

Chez la souris, le rat, le lapin ou le chien, après administration par voie orale et/ou intraveineuse de 1 mg/kg, la demi-vie plasmatique de l'ondansétron était inférieure à 1 heure, mais la demi-vie

de ses métabolites était significativement plus longue. Les concentrations plasmatiques maximales de l'ondansétron chez le rat et le chien variaient de 351 à 419 ng/mL après administration intraveineuse et de 8 à 15 ng/mL après administration orale. Les concentrations plasmatiques étaient proportionnelles à la dose sur une plage posologique atteignant 30 fois la plus faible dose administrée. Dans les études portant sur des doses multiples, aucune accumulation d'ondansétron n'a été observée.

L'ondansétron est presque complètement absorbé chez l'animal, et il est rapidement métabolisé par N-déméthylation et hydroxylation de l'anneau indole, suivies d'une conjugaison avec les acides glucuroniques et les sulfates. Le métabolisme de premier passage est important après administration orale.

L'ondansétron et ses métabolites sont rapidement et largement distribués dans les tissus, atteignant des concentrations supérieures à celles du plasma. Chez le rat et le chien, l'ondansétron se fixe de façon réversible aux tissus contenant de la mélanine et de l'élastine. Chez le rat et l'humain, la fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 73 %, tandis que chez le chien, elle est légèrement plus faible (60 %). L'ondansétron et ses métabolites ne traversent que très faiblement la barrière hématoencéphalique.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique :

Des études pharmacodynamiques *in vivo* ont porté sur les effets de l'ondansétron sur la vidange gastrique, le transit du grêle et la motilité œsophagienne.

Les doses d'ondansétron, aussi bien orales (16 mg, 3 f.p.j.) qu'intraveineuses (5-10 mg), n'ont eu aucun effet significatif sur la vidange gastrique chez des volontaires sains de même que chez des patients présentant un retard dans la vidange gastrique. Cependant, dans une des études, des doses intraveineuses de 8 mg ont effectivement augmenté la vidange gastrique chez plus de la moitié des volontaires à l'étude.

La perfusion intraveineuse de soit 1 mg ou 5 mg d'ondansétron avait tendance à augmenter le temps de transit du grêle, et on a rapporté que des doses intraveineuses uniques de 10 mg d'ondansétron ont diminué la pression du sphincter inférieur de l'œsophage chez quelques sujets.

Lors de tests psychomoteurs, l'ondansétron n'a pas altéré la performance ni causé de sédation.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des doses uniques d'ondansétron allant jusqu'à la DL₅₀ chez la souris et le rat ont généralement été bien tolérées. Les effets indésirables, y compris tremblements et comportement convulsif, ne se sont manifestés qu'à des doses approchant les valeurs létales.

Espèces	DL ₅₀ (mg/kg)	IV
	Orale	
Souris	10-30	1,0-2,5
Rat	100-150	15-20

Tous les décès étaient attribuables aux effets aigus du traitement, les signes cliniques observés traduisant des effets centraux associés à des comportements dépressifs. Ces effets n'étaient pas associés à des changements histopathologiques apparents dans le cerveau. La toxicité n'a touché aucun organe particulier.

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

Espèces	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Orale	160	7 semaines	Bien toléré
	i.v.	12	5 semaines	Bien toléré
Chien	Orale	7,5-25	5 semaines	Des réactions cliniques transitoires après l'administration ont été associées à des comportements dépressifs (aux doses les plus fortes).
	i.v.	2-8	5 semaines	

La dose quotidienne maximale chez le rat pouvait être plus élevée lorsque les doses étaient augmentées graduellement. Des doses identiques se sont révélées mortelles chez les rats qui n'avaient pas préalablement été exposés à l'ondansétron. Les réactions post-administration autant chez le rat que chez le chien comprenaient: ataxie, exophtalmie, mydriase, tremblements et altérations respiratoires. Des augmentations de l'activité des enzymes hépatiques (ALT et AST) ont été notées à forte dose. Des chiens ayant reçu 6,75 mg/kg/jour par voie intraveineuse ont présenté une irritation des veines, sous forme de constriction et d'épaississement, créant une résistance à l'introduction de l'aiguille. Ces changements ont été observés après 7 jours de traitement, mais ont régressé quand la concentration de la dose a été réduite.

Toxicité chronique

Espèces	Durée	Dose maximale sans effet (mg/kg/jour)	Effets
Rat	18 mois	1	Généralement transitoires et limités aux plus fortes doses
Chien	12 mois	12	

Études de carcinogénicité

Espèces	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Souris	Orale	1-40 (dose orale max. 30)	2 ans	Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liée au traitement. Le rapport des tumeurs bénignes/malignes est également demeuré cohérent au profil pathologique des animaux étudiés.
Rat	Orale	1-25 (dose orale max. 150)	2 ans	

L'ondansétron n'a démontré aucun effet oncogène pour aucun des tissus.

Études de mutagénicité

Aucun effet mutagène n'a été observé lors des tests de mutagénicité microbiens sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ou *Saccharomyces cerevisiae*, avec ou sans activation métabolique par un extrait post-mitochondrial de foie de rat.

Il n'y avait également aucune indication d'altération du matériel génétique selon les études *in vitro* de mutations des cellules de mammifères V-79, de tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* utilisant des lymphocytes périphériques humains ou des études d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans la moelle osseuse de la souris.

Reproduction et tératologie

L'ondansétron ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'aux doses maximales ne provoquant pas de convulsions (rat: 15 mg/kg/jour; lapin: 30 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable sur la gestation, le développement fœtal ou postnatal n'a été observé chez le rat, et aucune anomalie fœtale n'a été enregistrée chez le lapin après administration d'ondansétron par voie orale.

Une légère toxicité a été notée à la plus forte dose par intraveineuse (4,0 mg/kg/jour) au cours d'une étude de l'organogenèse chez les lapines. Les effets comprenaient une perte pondérale chez la mère et une augmentation de la fréquence de la mortalité fœtale précoce. Dans une étude de fertilité chez le rat, il y a eu diminution, liée à la dose, du pourcentage des jeunes rats survivants de la génération F₂, mais la signification de ce phénomène n'est pas claire.

L'administration d'ondansétron à des rates et à des lapines gravides a révélé que les fœtus étaient exposés à de faibles concentrations d'ondansétron et de ses métabolites. L'ondansétron est retenu

dans les yeux du fœtus, vraisemblablement fixé à la mélanine. Chez le rat, le passage de l'ondansétron et de ses métabolites dans le lait maternel était important. La concentration d'ondansétron non métabolisé était plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma, prélevés au même moment.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour, à compter du jour 17 de la gestation jusqu'au jour 22 après la mise bas, n'a eu aucun effet sur la gestation, pas plus que sur le développement postnatal et l'accouplement des sujets de la génération F₁. Le développement fœtal de la génération F₂ a été comparable à celui des témoins; cependant, le nombre d'implantations et de fœtus viables a été moins important dans le groupe ayant reçu la plus forte dose que dans le groupe témoin.

RÉFÉRENCES

1. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of Ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S21-S24.
2. Bowman A, Allan SG, Warrington PS, Whelan JM, Smyth JM. Clinical trials and pharmacokinetics of Ondansetron Hydrochloride, a new antiemetic effective against platinum-induced vomiting. *Proceedings of the European Conference of Clinical Oncologists* 1987; 1063.
3. Butler A, Hill JM, Ireland SJ, Jordan CC, Tyers MB. Pharmacological properties of Ondansetron Hydrochloride, a novel antagonist of 5-HT₃ receptors. *Br J Pharmacol* 1988;94 :397-412.
4. Costall B, Naylor RJ, Tyers MB. Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₃ agonists and antagonists. *Reviews in Neurosciences* 1988; 2 :41-65.
5. Craig JB, Powell BL: Review. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987; 293:34-44.
6. Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet J-C, Ford HT, Challoner T, Coombes RC. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by Ondansetron Hydrochloride, a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Lancet* 1987; i:1461-1463.
7. Cunningham D, Turner A, Hawthorn J, Rosin RD. Ondansetron with and without dexamethasone to treat chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1989; i:1323.
8. Green JA, Watkin SW, Hammond P, Griggs J, Challoner T. The efficacy and safety of Ondansetron Hydrochloride in the prophylaxis of ifosfamide-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24 :137-139.
9. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT₃ receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 1990; 61(1) :56-60.
10. Higgins GA, Kilpatrick GT, Bunce KT, Jones BJ, Tyers MB. 5-HT₃ antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1989; 97 :247-255.
11. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Dose-ranging evaluation of serotonin antagonist GR-507/75 (Ondansetron Hydrochloride) when used as an anti-emetic in patients receiving anti-cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6 :659-662.
12. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Phase II trials of the serotonin antagonist GR38032F for the control of vomiting caused by cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(1) :42-46.
13. Marty M, Droz JP, Pouillart P, Paule B, Brion N, Bons J. Ondansetron Hydrochloride, a 5-HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:389-391.
14. Priestman T, Challoner T, Butcher M, Priestman S. Control of radiation-induced emesis with Ondansetron Hydrochloride. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7 :1089.

15. Priestman TJ. Clinical studies with Ondansetron in the control of radiation-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl) :S29-S33.
16. Schmoll HJ. The role of Ondansetron in the treatment of emesis induced by noncisplatin-containing chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1) :S35-S39.
17. Smith DB, Newlands ES, Spruyt OW, Begent RHJ, Rustin GJS, Mellor B, Bagshawe KD. Ondansetron plus dexamethasone : Effective anti-emetic prophylaxis for patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61(2) :323-324.
18. Stables R, Andrews PLR, Bailey HE, Costall B, Gunning SJ, Hawthorn J, Naylor RJ, Tyers MB. Antiemetic properties of the 5HT₃-receptor antagonist Ondansetron Hydrochloride. *Cancer Treatment Rev.* 1987; 14 :333-336.
19. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and anti-emetic properties of Ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1) :S15-S19.
20. Van Liessum P, de Mulder P, Kaasa S, Lane-Allman E, Seynaeve C, Verwij J : Ondansetron Hydrochloride in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Proc European Soc Clin Oncol* 1988; 13 :267.
21. Monographie de produit, ZOFTRAN®, GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario L5N 6L4, Date de révision : Le 19 décembre 2014, Numéro de contrôle 178844.
22. Étude de biodisponibilité, en archive.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Bio-ONDANSETRON
(Chlorhydrate d'ondansétron)

Le présent dépliant constitue la troisième partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de Bio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Bio-ONDANSETRON. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Bio-ONDANSETRON ne peut être obtenu que sur ordonnance d'un médecin.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

Votre médicament s'appelle Bio-ONDANSETRON (comprimés de chlorhydrate d'ondansétron). Ce médicament appartient à un groupe de médicaments appelés antiémétiques.

Bio-ONDANSETRON est utilisé pour :

- la prévention des nausées (envie de vomir) et des vomissements associés à la chimiothérapie émétogène et à la radiothérapie;
- la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires.

Les effets de ce médicament:

On croit que les traitements comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses libèrent une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. Bio-ONDANSETRON aide à empêcher la libération de cette substance, prévenant ainsi les nausées et les vomissements.

Quand ne pas utiliser ce médicament:

Ne prenez pas Bio-ONDANSETRON si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients de Bio-ONDANSETRON (voir Les ingrédients non médicinaux sont :)
- vous prenez de l'apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson)

L'ingrédient médicinal est:

Les comprimés Bio-ONDANSETRON contiennent du chlorhydrate d'ondansétron en tant qu'ingrédient médicinal.

Les ingrédients non médicinaux sont:

Les comprimés Bio-ONDANSETRON contiennent les ingrédients non médicinaux suivants: lactose, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxypropyl méthylcellulose, triacétine, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont:

Les comprimés Bio-ONDANSETRON sont disponibles en deux concentrations, une d'elles contient 4 milligrammes

d'ondansétron et l'autre contient 8 milligrammes d'ondansétron. Votre médecin décidera de la concentration qui vous convient le mieux.

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Bio-ONDANSETRON avisez votre médecin ou pharmacien si:

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent Bio-ONDANSETRON
- vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à Bio-ONDANSETRON, comme des médicaments contenant du *granisétron* ou du *palonosétron*:

vous êtes enceinte ou projetez le devenir

- vous allaitez
- vous avez des problèmes de foie
- vous avez des signes d'obstruction intestinale
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques

Si votre respiration devient sifflante, si vous ressentez un serrement de poitrine, des palpitations, si vos lèvres, votre figure ou vos paupières enflent, si vous présentez une éruption cutanée, des boursouffures sur le corps ou de l'urticaire, **communiquez immédiatement avec votre médecin.**

Cessez de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous indique de continuer le traitement.

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare, mais pouvant menacer votre vie, qui peut se produire si vous prenez de l'ondansétron avec certains médicaments. Il peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Prenez soin de mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas avec presque tous les médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Afin d'éviter des réactions pouvant mettre votre vie en danger, mentionnez à votre professionnel de la santé **TOUS** les médicaments que vous prenez y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce. Il est important que votre médecin connaisse tous vos médicaments afin que vous puissiez recevoir le meilleur traitement possible. Dites à votre médecin si vous prenez de la carbamazépine, de la phénytoïne ou de la rifampicine. Si vous prenez des médicaments contenant du tramadol, Bio-ONDANSETRON pourrait réduire leur efficacité.

Prenez soin également de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque;
- d'autres médicaments pouvant affecter le rythme cardiaque;
- des antipsychotiques;
- des antidépresseurs;
- des antibiotiques ou antifongiques;
- analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);
- d'autres médicaments pour traiter les nausées et les vomissements;
- des médicaments antiasthmatiques;
- des médicaments anticancéreux;
- des diurétiques;
- d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS*, les IRSN**, les triptans, les IMAO*** [y compris le linézolide, un antibiotique] et le bleu de méthylène), médicaments qui renferment du tryptophane ou du millepertuis.

*ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine)–utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex., escitalopram, citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline.

**IRSN (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline)–employés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex., duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine.

***MAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)–employés pour traiter la dépression, la maladie de Parkinson, p. ex., phénelzine, rasagiline, sélégiline.

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

L'étiquette du contenant de votre médicament devrait vous fournir des renseignements sur la fréquence des prises et la dose à prendre chaque fois. Si tel n'est pas le cas ou si vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez pas de doses additionnelles ou plus fréquentes que ce que le médecin vous a prescrit. Cependant, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise du médicament, vous devriez en prendre une autre dose équivalente. Si les vomissements persistent, consultez votre médecin.

Posologie habituelle:

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie

Votre médecin vous indiquera quelle dose prendre et à quelle fréquence selon votre risque d'éprouver des nausées et/ou des vomissements des suites de votre traitement anticancéreux.

Adultes: Vous pourriez recevoir Bio-ONDANSETRON avant/après la chimiothérapie. La dose de Bio-ONDANSETRON se situera entre 8 et 24 mg par jour (par voie orale) pendant une période allant jusqu'à 5 jours selon le potentiel de nausées et/ou vomissements que vous pourriez éprouver à cause de la chimiothérapie.

Enfants (4 à 12 ans): Après la chimiothérapie, prenez 4 mg par voie orale aux 8 heures pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie Adultes: Prendre 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie. Après une séance de radiothérapie, prendre 8 mg par voie orale, aux 8 heures, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Prévention des nausées et des vomissements postopératoires

Adultes: Prendre 16 mg par voie orale une heure avant l'anesthésie.

Si vous avez des problèmes de foie, votre dose pourrait être modifiée. Suivez les directives de votre médecin.

Surdosage:

En cas d'une surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose:

Si vous oubliez une dose et que vous ne vous sentez pas malade, prenez la dose suivante au moment prévu.

Si vous oubliez de prendre votre médicament et que vous avez des nausées ou que vous vomissez, prenez une dose aussitôt que possible.

Si votre médecin décide d'interrompre le traitement, ne conservez pas votre médicament, sauf si le médecin vous le demande.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Il est possible que vous éprouviez des maux de tête, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur ou de la constipation pendant votre traitement par Bio-ONDANSETRON. Une pression artérielle basse et le hoquet ont également été signalés, mais peu fréquemment.

Il n'est pas nécessaire de cesser de prendre votre médicament, mais vous devriez le mentionner à votre médecin au moment de votre prochaine visite.

Si vous ne constatez aucun soulagement de vos nausées (sentiment d'être malade) ou de vos vomissements avec Bio-ONDANSETRON, consultez votre médecin.

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence	Effet secondaire/ Symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux d'urgence
Peu fréquent	Problèmes cardiaques tels que rythme cardiaque rapide/lent, douleur à la poitrine		X
	Convulsions		X
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire anormale / mouvements anormaux / tremblements		X
Rare	Troubles oculaires, tels que vision brouillée	X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence	Effet secondaire/ Symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux d'urgence
Rare	Réaction allergique immédiate et symptômes tels que l'enflure de la bouche ou la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, urticaire, rythme cardiaque rapide	X	X
	Troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, évanouissement)		X
	Syndrome sérotoninergique: des symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de la prise concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments. Ces symptômes comprennent les suivants: <ul style="list-style-type: none"> • agitation, confusion, impatience, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience, coma • battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle • tremblements, réflexes, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination • nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, transpiration, frissons 		X
Très rare	Troubles oculaires tels que cécité passagère	X	
	Signes de réactions cutanées graves (éruption cutanées, rougeur de la peau, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la bouche et desquamation [peau qui pèle])		X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous ressentez un effet inattendu lorsque vous prenez Bio-ONDANSETRON, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT LE CONSERVER

Gardez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants, car il peut leur être nuisible. Conservez vos comprimés Bio-ONDANSETRON à température ambiante (15-30 °C) dans un contenant hermétiquement fermé à l'abri de la lumière. Ne pas réfrigérer ni congeler.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866 234-2345;

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en faisant parvenir

par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789

par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada Indice postal 0701E Ottawa, Ontario K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à

www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Rappelez-vous: Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

Ce dépliant ne contient pas tous les renseignements sur votre médicament. Si vous avez des questions qui demeurent sans réponse ou que certains détails ne sont pas clairs, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pourriez avoir besoin de relire ce dépliant plus tard. Veuillez ne pas le jeter tant que vous n'aurez pas fini de prendre votre médicament.

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé, est disponible en communiquant avec le sponsor,

Biomed Pharma

100-5950, Ch. de la Côte de Liesse

Mont-Royal

QC H4T 1E2

Phone# (514) 731-2003; Fax: (514) 731-2004

Date de Préparation: le 10 septembre 2015